

ÜBER DIE AMBULANTE BEHANDLUNG DEPRESSIVER
KRANKER MIT THIORIDAZIN

P Trasse

Frankfurt am Main
1963



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Nervenlinik der Stadt und Universität

FRANKFURT / MAIN

Direktor : Prof. Dr. med. J. Zutt

ÜBER DIE AMBULANTE BEHANDLUNG DEPRESSIVER KRANKER

MIT THIORIDAZIN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin der hohen medizinischen

Fakultät der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main

vorgelegt von

PETER TROSSE

aus Schkeuditz

FRANKFURT / MAIN 1962



Dekan:	Prof. Dr. J. Frey
Referent:	Priv. Doz. Dr. R. Degkwitz
Koreferent:	Prof. Dr. G. Taubmann
Mündliche	
Prüfung :	15. 11. 1963

Meinen lieben Eltern
in dankbarer Erinnerung

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	1
B. Chemisch - pharmakologischer Teil	1
a) Allgemeine chemische Merkmale der Phenothiazin-Derivate	1
b) Die chemische Struktur des Thioridazins	5
c) Pharmakologische Eigenschaften des Thioridazins	5
C. Klinischer Teil	6
a) Klinische Erfahrungen mit Thioridazin	6
b) Die Wirkung von Thioridazin bei der ambulanten Behandlung von Patienten	7
I. Die Wirkung von Thioridazin auf verschiedene Symptome	8
II. Die Wirkung bei endogenen Depressionen	9
III. Die Wirkung bei den reaktiv depressiven Verstimmungen	13
IV. Nebenwirkungen von Thioridazin	14
D. Statistischer Teil	15
a) Darstellung der Ergebnisse in Tabellen	15
b) Erläuterung der Tabellen-Darstellung der Indikationsgebiete von Thioridazin in der ambulanten Praxis	17
E. Zusammenfassung	17
F. Literaturverzeichnis	19

A. EINLEITUNG

Psycholeptika sind in der modernen Psychiatrie ein Teil des Behandlungsplanes, der nicht mehr aus der Therapie wegzudenken ist. Standen zunächst nur Chlorpromazin und Reserpin zur Verfügung, so ist es durch die weitere Entwicklung von Pharmaka aus der Reihe der Phenothiazinderivate und artverwandter Substanzen möglich, über die Sedierung bzw. Dämpfung akuter Symptome hinaus, noch wirksamer als bisher zu behandeln. Psycholeptika werden einerseits rein symptomatisch zur akuten Beruhigung psychomotorisch erregter Patienten und andererseits vor allem zur symptomatischen Behandlung der Syndrome Angst, Erregung, Hemmung und Schlaflosigkeit verwendet. Sie fördern durch den Abbau emotioneller Spannung und Erregung die Heilungstendenzen und erleichtern die erneute Kontaktaufnahme des Patienten mit der Umwelt. Somit bereiten sie den Boden für die der jeweiligen Persönlichkeit eigenen spontanen Auseinandersetzung mit der Krankheit und damit auch für psychotherapeutische Bemühungen vor. Sie erleichtern vor allem den Zugang zum Patienten. (6)

Bei der Behandlung psychischer Krankheiten überhaupt, insbesondere auch bei einem großen Teil Depressiver, mit deren Behandlung sich die vorliegende Arbeit beschäftigt, sind Psycholeptika erforderlich, die rasch und zuverlässig dämpfen. H. Gross (4) nennt sie Basisneuroleptika, da sie zur Einleitung einer Kur geeignet erscheinen. Dabei ist ein schlafanbahnender Effekt durchaus zu begrüßen. Die eigentümliche mit der Veränderung des Wachbewußtseins und der Grundstimmung einhergehende Eigenwirkung des Psycholeptikums, deren Wesen bisher noch nicht genügend geklärt ist (5), kann aber durch zu langes Anhalten des initialen Dämpfungseffektes gestört werden.

Eine andere Komplikationsmöglichkeit sind neurologische Nebenerscheinungen. Psycholeptika, die bei Dauerbehandlung das Schlafbedürfnis zu stark fördern, den Antrieb hemmen, parkinsonoide oder andere extrapyramidale Symptome entstehen lassen, erscheinen daher für den kurmäßigen Gebrauch, insbesondere unter ambulanter Behandlung, ungeeignet.

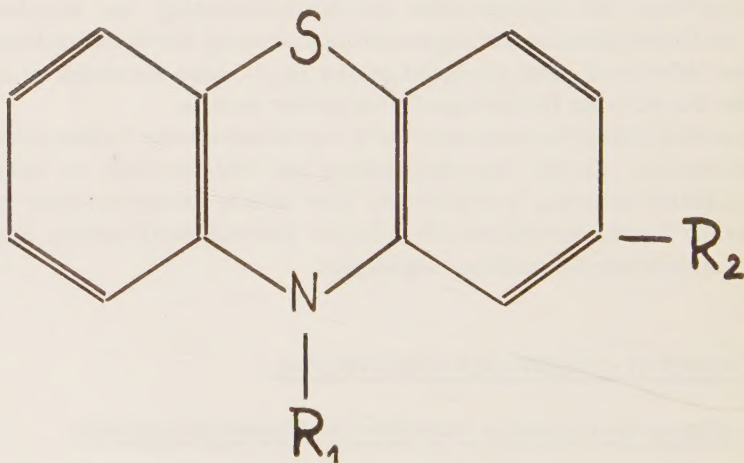
B. CHEMISCH - PHARMAKOLOGISCHER TEIL

a) Allgemeine chemische Merkmale der Phenothiazinderivate

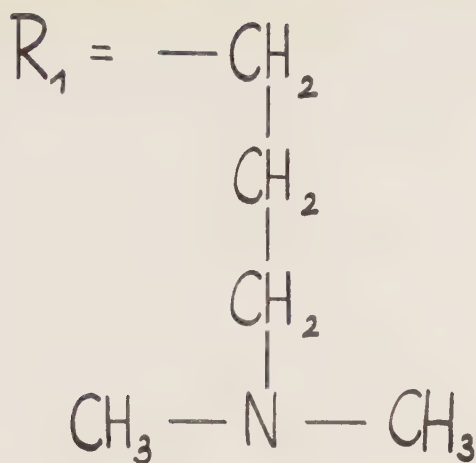
Jüngst haben Hippus und Kanig im Rahmen einer kritischen Übersicht Einteilungsprinzipien geschaffen (5), wobei sie von der inzwischen erlangten Erkenntnis ausgehen, daß sich bei Abwandlungen an der Seitenkette des Phenothiazingerüsts offensichtlich qualitative, klinisch -therapeutische

Wirkungsunterschiede zeigen (7), während eine Änderung der Substitution quantitative Veränderungen in der Wirkung hervorruft. Von dieser Tatsache ausgehend kann man die Phenothiazinderivate, entsprechend ihrer Wirkungsweise in drei Untergruppen gliedern, und zwar in Thymoleptika, Neuroleptika und Tranquillizer.

Diese drei in ihrer Wirkung verschiedenen Gruppen haben unter sich Beziehungen; so wirken die Neuroleptika sedierend und haben eine günstige Wirkung bei Patienten aus dem schizophrenen Formenkreis, verursachen jedoch mannigfaltige vegetative und extrapyramidale Erscheinungen, die bei den Tranquillizern, die auch schwach sedieren und kaum vegetative und extrapyramidale Nebenerscheinungen hervorrufen, kaum auftreten. Beide haben aber eine geringe antidepressive Komponente, die wiederum bei den Thymoleptika stärker hervortritt (z. B. Imipramin). Alle haben aber, was oft nicht beachtet wird, einen neuroplegischen Effekt, indem sie antiemetisch und potenzierend z. B. auf Barbiturate oder Schlafmittel anderer chemischer Zusammensetzung wirken und es darum berechtigt erscheint, alle in dem einen gemeinsamen Oberbegriff Psycholeptika zusammenzufassen. Die Grundstrukturformel der Phenothiazinderivate hat folgendes Bild :

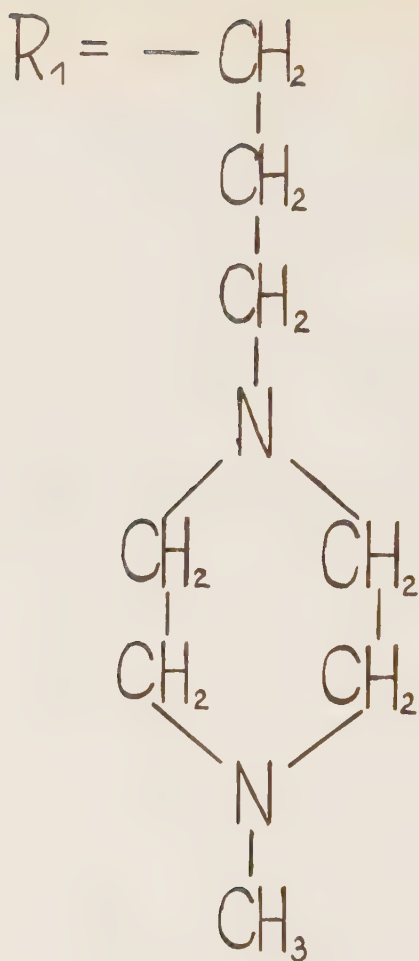


Wenn man in Stellung R_1 eine Promazin-Seitenkette (di-methyl-amino-propyl-Seitenkette)



und in Stellung R_2 = H (Promazin)
 C¹ (Chlorpromazin)
 CF₃ (Triflurpromazin)

obenstehende Radikale einfügt, so ergeben sich Wirkungsunterschiede vor allem in quantitativer Hinsicht. Fügt man an Stelle R_2 C¹ ein, so bekommt die Verbindung eine stark sedierende Wirkung, beim Einfügen von CF₃ ist es ein mittelmäßig sedierender Effekt. Das einfache Promazin (R_2 = H) hat dagegen nur einen schwach sedierenden tranquillisierenden Effekt. Das Einfügen des C¹ verändert die Verbindung aber auch in qualitativer Hinsicht, so daß sie der folgenden Gruppe ähnlich wird. Wenn man aber an Stelle der Promazin - Seitenkette eine Perazin-Seitenkette einfügt,



so ergeben sich vorwiegend qualitative Unterschiede in der Wirksamkeit, vor allem in Form einer stärkeren Wirksamkeit auf die extrapyramidalen Zentren. Es nimmt aber auch die sedierende Wirkung zu.

Fügt man bei dieser Seitenkette C1 in Stellung R₂ ein, so ist die damit entstehende Verbindung durch das Zusammentreffen der beiden Wirkungskomponenten schon stark toxisch und unbrauchbar. Daraus ersieht man, daß die Wirksamkeit, sowohl in qualitativer als auch in quantitativer Hinsicht, durch Abwandlungen an der Seitenkette und der Substitution verschiedener Radikale in R₂-Stellung, modifiziert werden kann.

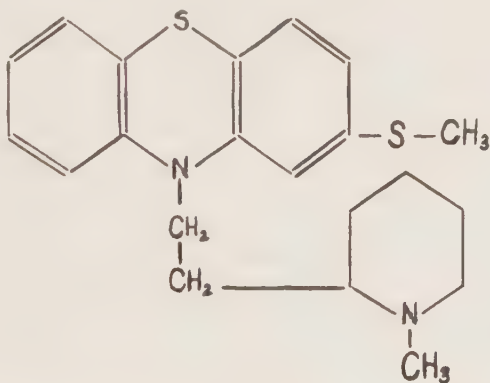
In dieser Arbeit soll die Wirkung des Thioridazins (im Handel als Melleril-Sandoz) bei Depressionen ambulanter Patienten untersucht werden. Bei Thioridazin handelt es sich um ein Mittel, das gleichsam eine Stellung

zwischen den eben dargestellten Extremen einnimmt. Die Seitenkette ist der Perazinkette angenähert und an Stelle des H ist bei R₂ eine Thio- $\rightarrow$ Methylgruppe eingefügt, welche die sedierende Wirkung im Vergleich zu H etwas erhöht.

b) Die chemische Struktur des Thioridazins

Thioridazin (3-Methyl-mercapto-10-(2' - (N-methyl-piperidyl -(2'')) -äthyl-(1'))-phenothiazin) ist ein halogenfreies schwer wasser-besser fett-lösliches Phenothiazinderivat und unterscheidet sich von den anderen Pharmaka dieser Art durch die Substitution eines Thiomethylrestes in Stellung 3 sowie eine an den Ringstickstoff angehangre N-Methyl-piperidyl-äthyl-Seitenkette (6). Die Art der Substitution ist, wie Täschler und Cerletti (8) hervorheben, für die pharmakologische Wirksamkeit von besonderer Bedeutung.

Strukturformel für Thioridazin :



c) Pharmakologische Eigenschaften des Thioridazins

Diese Substanz wurde von Täschler und Cerletti untersucht (8). Die pharmakologischen Eigenschaften entsprechen etwa denen der neuroplegisch wirksamen Phenothiazinderivate. Thioridazin hat aber, festgestellt im Tierversuch, eine besondere Wirkung im Sinne einer Dämpfung, die der Amphetamin-bedingten Erregung entgegengesetzt ist. Die normale Aktivität wird jedoch bei gleich hohen Dosen nicht gehemmt. Die Autoren meinen, daß das Präparat unzweckmäßige und unphysiologische Reaktionen spezifischer und stärker dämpft als die auf Selbsterhaltung ausgerichtete normale Aktivität (7). Weiterhin hat sich gezeigt, daß die Wirkung des Thioridazins, wie alle anderen Phenothiazinderivate, auf das Vegetativum nicht auf ein

besonderes Funktionssystem beschränkt bleibt, sondern die Reaktionsweise des vegetativen Nervensystems im ganzen verändert. Dies wird als Ausdruck einer Wirkung auf die vegetativen Zentren angesehen und nicht auf die Peripherie des vegetativen Nervensystems. Quantitativ ergaben sich im Vergleich mit Chlorpromazin einige Unterschiede insofern, als die motorisch dämpfende und narkosepotenzierende Wirkung von Thioridazin deutlich schwächer ist (8).

C. KLINISCHER TEIL

a) Klinische Erfahrungen mit Thioridazin

Klinisch wurde Thioridazin zunächst von Flügel (3) und seinen Mitarbeitern bei einem Patientengut von 68 Personen untersucht. "Von diesem Krankengut wurden 49 Patienten durch die Thioridazinbehandlung soweit beeinflusst, daß die depressive Verstimmung völlig abklang oder sich soweit besserte, daß die Patienten ohne Bedenken aus klinischer Behandlung entlassen werden konnten". Zu einem ähnlichen Ergebnis kam W. Armbruster und W. Pulver, (1) die 13 Fälle von Depressionen untersuchten und davon 8 als beschwerdefrei, 2 als gebessert und nur 3 als unverändert entlassen haben. Im Gegenteil hierzu schreibt K. Mayer (7) über Thioridazin: "so gut wie gar keinen Erfolg hatten wir bei der Behandlung depressiver Patienten und wir haben daher schon bald bei diesen Patienten von der Verordnung abgesehen". Hier stehen sich also zwei ausgesprochen gegenteilige Meinungen gegenüber. A. Bauer (2) kommt in seiner Arbeit "Klinische Erfahrungen mit Thioridazin (Melleril) an Hand von 202 Fällen, zugleich ein Beitrag zur Problematik der Behandlung endogener Depressionen" zu folgenden Ergebnissen: Bei 93 von 129 Patienten mit der Diagnose endogene Depression konnten die Symptome gut gebessert werden, von 22 Patienten mit der Diagnose reaktive Verstimmung konnten bei 10 die Beschwerden zum Abklingen und bei 11 zu einer wesentlichen Besserung gebracht werden, während bei 1 Patienten keine Änderung eintrat. Von 12 Patienten mit Manien wurden 10 mit guten Heilergebnissen nach Hause entlassen. Es handelte sich hier um Fälle mit leichten Manien. Die Patienten nahmen das Mittel gern, weil es ihnen bekam, kein Schlafbedürfnis hervorrief und beruhigend wirkte. Bei schizophrenen Krankheiten ist Thioridazin, wie Bauer feststellte, nur unter besonderen Voraussetzungen indiziert. Bei der Behandlung akuter schizophrener Psychosen ist die sedierende Wirkung des Thioridazins zu gering, so daß von 35 Fällen nur 6 relativ leichte Fälle ausschließlich mit Melleril ausreichend beruhigt werden konnten. Bauer berichtet hierzu: "Diese Patienten waren bei der Aufnahme ruhig, Angst war zwar vorhanden aber nicht stark ausgeprägt".

Diese Ergebnisse geben einige Hinweise auf die Indikationsgebiete und Therapiemöglichkeiten mit Hilfe des Thioridazins in der Klinik. Es soll in dieser Arbeit ein Beitrag zu dem Thema der ambulanten Therapie der Depressionen geliefert werden.

b) Die Wirkung von Thioridazin bei der ambulanten Behandlung von Patienten.

Es standen hierfür 127 Fälle aus der Poliklinik der Nervenkl. der Universität Frankfurt/Main zur Verfügung, bei denen die Behandlung zum Teil schon vor längerer Zeit begonnen worden war und zum Teil noch lief. Es war nur bei einem Teil der Patienten möglich, eine Nachuntersuchung vorzunehmen, weil sie entweder außerhalb von Frankfurt wohnten oder trotz persönlichen Anschreibens nicht kamen, oft auch nicht antworteten. Viele dieser Fälle mußten aus dem Krankengut gestrichen werden. Es blieben deshalb von 127 Fällen nur 90 übrig, die für eine Auswertung zu gebrauchen waren. Eine weitere Schwierigkeit bestand noch darin, daß nur 44 dieser Patienten ausschließlich mit Thioridazin, 46 Patienten jedoch in Kombination mit Imipramin behandelt wurden. Bei einigen Patienten gab man noch über verschiedene Zeitabschnitte Mephenamin, Neurophilin, Nardil und Librium hinzu. Die Wirkung dieser Pharmaka auf den Krankheitsverlauf war aber unwesentlich, da sie nur sehr kurze Zeit, oft nur wenige Tage, verabreicht wurden.

Die Patienten bekamen im allgemeinen pro Tag zwischen 6 - 10 Dragées a 25 mg Thioridazin, verteilt auf morgens 1, mittags 2, abends 3. Relativ häufig verordneten wir vor dem Schlafengehen noch einmal 4 Dragées. Diese Art der Therapie wurde deshalb gewählt, um die Patienten den Tag über nicht durch das Medikament zu sehr zu ermüden, sondern sie möglichst arbeitsfähig zu erhalten. Bei stark agitierten oder sehr ängstlichen Patienten jedoch verordneten wir 3 x 2 Dragées, um sie zu beruhigen. Wenn Thioridazin in Kombination mit Imipramin gegeben wurde, verordneten wir zunächst 3 x 2 Dragées a 25 mg Imipramin für den Tag und abends 100 mg Thioridazin bzw. morgens 3 Dragées Imipramin und 1 Dragée Thioridazin, mittags je 2 Dragées Imipramin und Thioridazin, abends 1 Dragée Imipramin und 3 Dragées Thioridazin jeweils a 25 mg. In einzelnen Fällen dosierten wir jedoch erheblich höher und gaben teilweise bis zu 400 mg Thioridazin pro Tag.

Es soll nun nach folgenden Gesichtspunkten die Wirkungsweise von Thioridazin untersucht werden :

- I. Die Wirkung von Thioridazin auf verschiedene Symptome
- II. Die Wirkung bei endogenen Depressionen
- III. Die Wirkung bei reaktiv depressiven Verstimmungen
- IV. Nebenwirkungen von Thioridazin

1. Die Wirkung von Thioridazin auf verschiedene Symptome

Wir fanden, daß Thioridazin sowohl Einschlaf- als auch Durchschlafstörungen günstig beeinflußt. Von 77 Patienten, die unter Schlafstörungen zu leiden hatten, konnten bei 48 Patienten diese Beschwerden durch die Behandlung mit Thioridazin beseitigt werden (in 13 Fällen gab man dazu noch Medinal). Dabei ist die schlechteste Wirkung bei den hypochondrischen Depressionen zu verzeichnen gewesen (von 13 Patienten konnten nur 5 besser schlafen). Der schlafanbahnende Effekt ist wahrscheinlich auf die sedierende Wirkung von Thioridazin, das in höheren Dosen zu starker Müdigkeit und ausgesprochenem Schlafbedürfnis führte, zurückzuführen. Eine Besserung trat meist schon nach wenigen Tagen ein., die Patienten wurden ruhiger; die Besserung war in allen Fällen noch vor dem Abklingen der Depression zu beobachten.

Die Wirkung des Thioridazin auf eine Besserung des Appetits war deutlich erkennbar. So wurden von 28 Patienten, die unter Appetitlosigkeit litten, 24 soweit gebessert, daß sie Speisen mit einigermaßen Appetit zu sich nahmen. In einzelnen Fällen wurde sogar von einem Heißhunger und sehr starkem Appetit nach kurzer Behandlungsdauer, der vor der Erkrankung nicht vorhanden war, gesprochen.

Das Symptom innere Unruhe in Form einer Agitiertheit konnte durch Thioridazin gut beeinflußt werden; so wurden von 28 agitierten Patienten 22 zur Ruhe gebracht. Die Agitation bestand in einer Unausgeglichenheit und fortwährenden Hast; sie konnten sich nicht konzentrieren und waren daher unfähig etwas zu tun. Häufig äußerten sie, daß sie vor etwas unbestimmtem Angst hätten. Interessanterweise wurde auch das Symptom Hemmung gut beeinflußt. Von 31 gehemmten Patienten wurden 19 gut gebessert. Diese Patienten waren vorher vollkommen lustlos, zu einer Arbeit kaum zu bewegen, oft blieben sie tagelang im Bett liegen und vernachlässigten sich und ihre Familie. Bei der Untersuchung waren sie sowohl im Denken als auch in ihrer Motorik gehemmt.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Flügel (3), der davon spricht, daß eine Hemmung oder Agitation dem therapeutischen Effekt nicht entgegenstehe und unter den gut beeinflussten sowohl vital-gehemmte als auch ängstlich

-erregte Kranke sich befanden. Weitere gute Remissionen konnten bei Patienten beobachtet werden, die unter Insuffizienzgefühlen litten. So trat eine Besserung bei 20 von 32 Kranken mit Insuffizienzgefühlen ein.

Im Gegensatz hierzu konnten von 11 Patienten mit einem Kleinheits- bzw. Schuldwahn nur 6 gebessert werden. Dieser Wahn bestand darin, daß sie sich vorwarfen, alles falsch zu machen. Der Umgang mit anderen Menschen war erschwert, da die Patienten ihnen aus dem Weg gingen in der Meinung, diese könnten ihre vermeintliche Schuld erkennen.

Noch ungünstiger waren die Erfolge bei den Patienten, die unter Zwangsdenken, paranoiden Symptomen oder hypochondrischen Beschwerden zu leiden hatten. Im einzelnen konnte man feststellen, daß bei hypochondrischen Depressionen oder bei Depressionen mit hypochondrischen Beschwerden wohl die verschiedenen anderen Symptome der Depression zum Verschwinden gebracht werden konnten, die hypochondrischen Beschwerden jedoch in den weitaus meisten Fällen blieben. So klangen von 24 Patienten nur bei 4 diese hypochondrischen Beschwerden ab. Der größte Teil der anderen faßte sie dann allerdings als gegeben und nicht mehr zu ändern auf. Eine Patientin sprach in diesem Zusammenhang von einer "Strafe Gottes".

Das Zwangsdenken konnte nur bei 4 von 9 Patienten zum Abklingen gebracht werden, während sich die anderen davon nicht befreien konnten. Sowohl Bauer (2) als auch Hofmann (6) sprechen davon, daß die Angst durch Thioridazin eingedämmt wird. Wir beobachteten, daß dies bei unseren Kranken nur bedingt zutrifft. Von 25 Patienten mit dem Symptom Angst, war nur bei 12 Fällen ein Verschwinden der Angst festgestellt worden, und zwar unabhängig von der Art der Depression und dem Verlauf. Vielleicht ist der Unterschied des Therapieerfolges darin zu suchen, daß wir unter den speziellen Bedingungen der ambulanten Praxis nur eine geringe Dosis an Medikamenten geben konnten.

II. Die Wirkung bei endogenen Depressionen

Wir haben diese Depressionen nach symptomatischen Gesichtspunkten in drei Untergruppen eingeteilt, und zwar in

- 1.) agitierte Depressionen
- 2.) gehemmte Depressionen und
- 3.) hypochondrische Depressionen

1. Agitierte Depression

Diese Gruppe umfaßte 28 Patienten, 8 Männer und 20 Frauen. Im Vordergrund standen bei allen 28 Patienten Unruhe und Erregtheit, die mit Angstzuständen, Zwangsgedanken und "Herzklopfen" einhergingen. Die Beschwerden konnten in 4 Fällen vollständig zum Verschwinden gebracht werden. In 18 weiteren Fällen trat eine sichtbare Besserung ein, während bei 6 Patienten keine Änderung des Zustandsbildes zu sehen war.

Die guten Ergebnisse sind wohl auf die sedierende Komponente im Thioridazin zurückzuführen, die, wie schon G. Hofmann (6) und A. Bauer (2) beschrieben, derartige agitierte Zustände gut beeinflußt, bei stärkerer Agitation jedoch keinen Erfolg mehr zeigt. Die Behandlung erfolgte in 13 Fällen ausschließlich mit Thioridazin, wobei wir 150 - 200 mg pro die verordneten. In den weiteren 15 Fällen gaben wir zu Thioridazin noch Imipramin in der Kombination 3, 2, 1 Imipramin und 1, 1, 2 Thioridazin. Diese Dosen wurden von den Patienten gern genommen und erzeugten keine Müdigkeit. Sie reichten aus, die Patienten soweit zu beruhigen, daß sie zu einer normalen Kontaktaufnahme fähig waren, nachts gut ein- und durchschlafen konnten, was gerade von ihnen als sehr angenehm empfunden wurde. Über ähnlich gute Ergebnisse berichtet G. Hofmann (6). Er schreibt, daß derartige "nachmittägige und abendliche Unruhezustände mit Melleril gut beeinflußt werden können, während morgendliche depressive Zustände mit Imipramin besser zu behandeln seien".

Hierzu folgendes Beispiel:

C. K., 60 Jahre alt, war 1/2 Jahr vorher schon einmal in stationärer Behandlung. Die Patientin kam sehr erregt und innerlich unruhig wieder zu uns. Sie war mißtrauisch gegen ihren Mann, grübelte die ganze Zeit und machte sich Vorwürfe, bis jetzt alles falsch gemacht zu haben. Der Schlaf sei schlecht, der Appetit allerdings gut. Weiterhin äußerte sie, sie wolle jemand umbringen. Die Patientin bekam von uns 1, 1, 2 Thioridazin a 25 mg pro Tag. Als die Patientin sich wieder vorstellte, waren die Selbstvorwürfe, Zwangsgedanken und die innere Unruhe verschwunden. Nur der Schlaf war noch schlecht. Aber auch dieser sei kurz nach der Behandlung gut gewesen. In letzter Zeit habe sie jedoch keine Medikamente mehr genommen.

2. Gehemmte Depressionen

Diese Gruppe umfaßte 31 Patienten, 13 Männer und 18 Frauen. Bei 9 Patienten kam es nach 4 - 6 Wochen zu einer wesentlichen Besserung. Es ver-

schwand das depressive Zustandsbild, das besonders von einer Interessenlosigkeit und Unlust geprägt war. Bei 10 Patienten trat eine Besserung ein. In den meisten Fällen war hier der Schlaf und der Appetit etwas besser geworden; die anderen Symptome hatten zum Teil ihren qualenden Charakter verloren und wurden nicht mehr so stark wie vorher empfunden, jedoch war auch hier noch mangelndes Interesse und Initiativlosigkeit vorhanden. Bei den anderen 12 Patienten trat keine Änderung des Zustandsbildes ein. Die vorherrschenden Symptome wie Ratlosigkeit, Angst und Hemmung waren nach wie vor vorhanden. Die Patienten waren ohne jegliche Initiative und kaum gewillt, das Bett zu verlassen oder gar einer Arbeit nachzugehen.

Die Behandlung erfolgte in 12 Fällen nur mit Thioridazin; in den weiteren 19 Fällen wurde zu Thioridazin Imipramin hinzugefügt. Die Dosierung entsprach der der agitierten Depressionen.

Zu dieser Gruppe folgendes Beispiel:

Der Patient W. Sch., 55 Jahre alt, die internistische und neurologische Anamnese war o.B.; er stammt aus einer Arbeiterfamilie, ist kinderlos verheiratet und arbeitet als Schlosser bei einem öffentlichen Verkehrsbetrieb, war im Jahre 1950 wegen einer Hyperthyreose und vegetativen Symptomen in stationärer Behandlung. Im Jahre 1957 wurde er zum ersten Male depressiv. Damals klagte er über Schlafstörungen, Appetitlosigkeit, Unlust, grübelte über alles nach. Es bestanden jedoch keine Selbstvorwürfe oder Suicidtendenzen. Er bekam 6 N-Schocks. Es trat eine allmähliche Besserung ein und er konnte wieder arbeiten. Am 17.11.1960 wurde er ohne jeden erkennbaren Anlaß erneut verstimmt, initiativlos, traurig, schlief schlecht und hatte das Gefühl, als drücke ihm jemand den Hals zu. Er bekam 3 x 1 Dragée Thioridazin á 25 mg und 2 x 2 Dragées Imipramin. Am 20.11.1960 sagte er, es ginge ihm besser, der Schlaf sei jedoch noch schlecht. Am 7.12.60 war er soweit, daß er arbeiten gehen wollte. Im April 1961 erkrankte er wieder mit all den obengenannten Symptomen, dazu kam noch ein inneres Zittern. Wir gaben ihm anfangs relativ hohe Dosen von Thioridazin, tagsüber 3 x 1 Dragée und abends noch einmal 4 Dragées jeweils á 25 mg, dazu noch 2 x 3 Dragées Imipramin. Es trat nach 3 Wochen eine Besserung ein, so daß wir auf 3 x 1 Dragée Thioridazin und 3 x 1 Dragée Imipramin heruntergehen konnten. Bei dieser Dosis fühlte er sich wohl. Reduzierten wir die Medikamente noch mehr, so traten die obengenannten Symptome wieder auf. Man kann hier von einer Mindestdosis bzw. Erhaltungsdosis sprechen, bei der die Symptome unterdrückt sind, die Patienten sich wohl fühlen und arbeitsfähig sind.

3.) Hypochondrische Depressionen

Diese Gruppe umfaßte 13 Patienten, 5 Männer und 8 Frauen. Es standen hier hypochondrische Beschwerden im Vordergrund. Diese Patienten waren im Gegensatz zu den Obenbeschriebenen, bei denen auch teilweise hypochondrische Züge vorhanden waren, nicht ausgesprochen geheimnisvoll, sondern zum Teil eher etwas lebhaft. Ihre mannigfachen Beschwerden, die sehr häufig diffus den ganzen Körper umfaßten, beschäftigten sie den ganzen Tag und ließen oft für andere Gedanken keinen Raum mehr, so daß sie ratlos und besorgt wurden und zu Selbstvorwürfen kamen. Schlaflosigkeit und Appetitmangel traten auf. Sehr oft wurde dem Arzt die Diagnose genannt und der Wunsch nach einer bestimmten Untersuchung geäußert. Ein Ablehnen wurde als Unhöflichkeit und sogar als Schikane aufgefaßt. In einem Falle wurde ein Mißtrauen gegen Arzt und Medikamente mit der Begründung geäußert, daß die Krankheit erst durch die Medikamente entstanden sei und die Ärzte nur eine unzureichende Untersuchung vorgenommen hätten. Oft bestand auch Angst vor einer bestimmten Krankheit z.B. TU-Angst oder Angst vor einem Herzschlag. Diese 13 Patienten wurden von uns mehrere Wochen behandelt. Bei einem Patienten kam es zu einem völligen Verschwinden der Depression, über die körperlichen Beschwerden wurde jedoch noch geklagt und sie wurden sehr bunt und anschaulich dargestellt. Sie betrafen aber die Stimmungslage des Patienten nicht mehr. Bei weiteren 4 Patienten kam es zu einer sichtbaren Besserung der Beschwerden. Gebessert war vor allem der Schlaf, der Appetit und die Stimmungslage. Die hypochondrischen Beschwerden wurden zwar nicht besser, aber die Patienten hatten sich gleichsam damit abgefunden und nahmen sie als eben vorhanden auf. Bei 8 Patienten war keine Änderung des Zustandsbildes zu beobachten. 5 von diesen 8 Patienten waren bereits früher schon einmal wegen einer Depression in stationärer Behandlung. 2 wurden der erfolglosen Behandlung wegen erneut stationär aufgenommen.

Hierzu folgendes Beispiel :

M. B., 36 Jahre alt, verheiratet, Angestellter bei der Justizverwaltung, in der Familie sind keine Geisteskrankheiten bekannt geworden. Die neurologische und die internistische Untersuchung ergab keinen pathologischen Befund. Er klagte über Brennen der Bauchseiten über Zungenbrennen und über einem Kloßgefühl im Halse. Dazu kamen Unlustgefühle, mißmutige Stimmung, Schlaflosigkeit und mangelnder Appetit "er könne das Kloßes im Halse wegen nichts essen". Er bekam von uns 1, 2, 3 Dragées Thionidazin a 25 mg und 3, 2, 1 Dragées Imipramin a 25 mg. Nach 3 Wochen war eine gute Besserung eingetreten. Das Zungenbrennen war weg. Er konnte wieder

schlafen. Nach 6 Wochen ging es ihm sehr gut; das Brennen der Bauchseiten hatte nachgelassen, der Appetit hatte sich wieder eingestellt und die mißmutige Stimmung war verschwunden. Diese relativ schnelle Besserung war ebenfalls in den 4 weiteren Fällen festzustellen.

Auch Bauer (2) beobachtete eine rasche Besserung, die im allgemeinen nach 2 1/2 bis 3 Wochen eintrat. Trat bis zu diesem Zeitpunkt keine Besserung ein, so war sie später kaum noch zu erwarten. Es nützte auch bei den 8 weiteren Patienten, bei denen keine Besserung des Zustandes eingetreten war, eine längere Therapiezeit nicht mehr. Die Beobachtungen von Bauer wurden damit bestätigt. 7 Patienten bekamen in dieser Zeit zwischen 100 und 200 mg Thioridazin, die 6 weiteren Patienten dazu noch 150 mg Imipramin pro Tag.

III. Die Wirkung bei den reaktiv depressiven Verstimmungen

Es handelte sich hier um Krankheitsfälle, die durch belastende Erlebnisse, sei es durch den Tod eines Angehörigen, Konflikt am Arbeitsplatz, lange Krankheit oder Invalidität, in eine depressive Verstimmung hineinkamen. Diese Gruppe umfaßte 18 Patienten, 7 Männer und 11 Frauen. Hiervon konnten 6 geheilt und 10 Patienten gebessert werden. Bei 2 Patienten trat keine Änderung des Zustandsbildes ein.

Die guten therapeutischen Ergebnisse beruhen, wie schon Bauer (2) sagt, auf der sedierenden Wirkung des Thioridazins, wodurch der Kranke einen Abstand von der Konfliktsituation gewinnt. Psychotherapeutische Gespräche sind leichter möglich und verhelfen dem Kranken zu einem anderen Verhältnis zu seinem Konflikt.

Die Heilung trat in den meisten Fällen in den ersten 2 - 3 Wochen ein, nur in einem Falle war die Remission erst nach 4 Monaten abgeschlossen. Eine Besserung war in jedem der Fälle schon nach wenigen Tagen beobachtet worden.

Von den 18 Patienten sind 12 ausschließlich mit Thioridazin behandelt worden, 6 Patienten in Kombination mit Imipramin. Es handelte sich hier um ungünstig gelagerte Fälle, bei denen die alleinige Gabe von Thioridazin keinen Erfolg versprach, weshalb man Imipramin hinzu verordnete. Die Zugabe von Imipramin konnte bei den 2 Patienten, bei denen keine Änderung des Zustandsbildes eingetreten war, auch keine günstige Entwicklung hervorrufen. Bei den übrigen 4 Patienten, die Imipramin hinzubekamen hatten, trat lediglich eine Besserung ein.

Für die Wirkung bei den reaktiv depressiven Verstimmungen folgendes Beispiel :

F. I., 42 Jahre alt, stammt aus einer Arbeiterfamilie. In der Familie ist eine Geisteskrankheit nicht bekannt geworden. Die Patientin ist Hausfrau, verheiratet. Einige Tage, bevor sie zu uns kam, hatte sie einen Prozeß wegen Beleidigung verloren. Sie fühlte sich durch die Prozeßführung benachteiligt. Sie sei eine ehrliche Arbeiterfrau, die Leute seien zu ihr schlecht, man wolle sie aus der Siedlung, in der sie wohne, heraushaben. Doch das alles habe das Gericht nicht hören wollen. Sie könne nicht mehr arbeiten und müsse die ganze Zeit weinen. Die Patientin war in ihren Äußerungen maßlos und ohne Selbstkritik. Sie bekam von uns 3 x 1 Dragée Thioridazin pro die verordnet. Eine Besserung war nach 3 Tagen und die Heilung nach 3 Wochen erreicht.

IV. Nebenwirkungen von Thioridazin

Wir haben bei der Applikation der obengenannten Dosen keine extrapyramidalen Störungen beobachten können; es sind uns auch keine von den Patienten beschrieben worden. Eine der Nebenerscheinungen, die von Thioridazin erzeugt werden und uns von den Patienten regelmäßig beschrieben wurden, ist anfängliche Müdigkeit, die aber bei den von uns verordneten Dosen nicht zu einem ausgesprochenen Schlafbedürfnis führte. Weiterhin klagten die Patienten über Trockenheit der Schleimhäute des Mundes und in einzelnen Fällen über ein leichtes Schwindelgefühl im Kopf, das auf ein Absinken des Blutdruckes zurückgeführt werden kann (Bauer fand auch ein Absinken um 10 - 20 mm Hg). 6 Patienten gaben an, daß sie Thioridazin nicht vertragen könnten, wobei 1 Patientin über ein Zittern und Erbrechen, das regelmäßig nach der Einnahme von Thioridazin auftrat, klagte, während die anderen Patienten wegen Übelkeit und Brechreiz sowie starkem Herzklopfen die Medikamente nicht nehmen wollten. Das Absetzen des Mittels wurde jedoch in keinem Falle erforderlich.

D. STATISTISCHER TEIL

a) Darstellung der Ergebnisse in Tabellen

1.) Ergebnisse bei verschiedener Genese und Form der Depressionen

Form der Depressionen	Zusammen	D a v o n		
		Gute Bes- serung	Bes- serung	Keine Ände- rung
1. agitierte Depressionen	28	4	18	6
2. gehemmte Depressionen	31	9	10	12
3. hypochondrische Depressionen	13	1	4	8
Endogene Depressionen	72	14	32	26
Reaktiv depressive Verstimmung	18	6	10	2
Insgesamt	90	20	42	28

2.) Darstellung der Wirkung von Thioridazin auf verschiedene
Symptome bei Depressionen

Symptom	Zusam- men	Besser- ung	Keine Änderung
Schlaf	77	48	29
Appetit	28	24	4
Agitation	28	22	6
Hemmung	31	19	12
Insuffizienzgefühle	32	20	12
Wahn	11	6	5
Zwangsgedanken	9	4	5
Hypochondrische Beschwerden	24	4	20
Angst	25	12	13

b) Erläuterung der Tabellen - Darstellung der Indikationsgebiete von Thioridazin in der ambulanten Praxis

Es ist natürlich problematisch, die Wirkung von Thioridazin auf einzelne Symptome tabellarisch darzustellen, da sehr leicht der Eindruck entstehen kann, die einzelnen Symptome seien auch unabhängig von einander aufgetreten. Die Tabellen sollen jedoch nur die einzelnen Formen der Depressionen und die Wirkung von Thioridazin bei verschiedenen Zustandsbildern noch einmal im Zusammenhang darstellen, um die Hauptindikationsgebiete und die Wirkungsweise des Thioridazins deutlich herauszustellen. Es ergibt sich, daß Thioridazin vor allem die agitierten Depressionen günstig beeinflusst. Die Erfolge bei den gehemmten Depressionen sind erheblich geringer, obwohl auch hier die guten Remissionen noch überwiegen. Bei den Patienten mit einer ~~hypochondrischen~~ ^{hypochondrischen} Depression war kaum eine Besserung zu beobachten; es blieben, wie schon gesagt, die hypochondrischen Beschwerden in allen 13 Fällen, nur daß diese von den Patienten als nicht mehr quälend empfunden wurden. Gute Therapieerfolge erzielten wir auch bei den reaktiv depressiven Verstimmungen. Hier konnten von 18 Fällen nur 2 nicht zum Abklingen gebracht werden.

Gute Ergebnisse sahen wir bei der Therapie der von uns untersuchten vegetativen Symptome Schlaf und Appetit. Endogene Depressionen mit Wahngedanken oder hypochondrischen Beschwerden konnten mit Thioridazin fast nicht beeinflusst werden. Daß wir das Symptom Angst nicht günstig beeinflussen konnten, liegt wahrscheinlich an der geringen Dosis von Thioridazin, die wir den Patienten in der ambulanten Praxis geben konnten.

K. Mayer schreibt über die Wirkungsweise von Thioridazin wörtlich: "Bezeichnend für die Wirkungsweise dieses Phenothiazinmittels erscheint uns insbesondere, daß bei erhaltener Eigeninitiative, bei nicht wesentlich verminderten allgemeinen Antrieben die Zuwendung auf Grund größerer innerer Ausgeglichenheit und verminderter Spannungszustände besser ist. Damit ist von Anfang an eine optimale Gelegenheit zum psychotherapeutischen Gespräch gegeben".

E. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden von uns in der Poliklinik 90 Patienten mit Depressionen behandelt. Sie bekamen Thioridazin, teilweise in Kombination mit Imipramin. Wir konnten 20 Patienten als gut gebessert aus unserer Behandlung entlassen. Bei 42 Patienten war am Ende der Behandlung eine Besserung erzielt worden. Bei 28 Patienten trat keine Änderung des Zustandsbildes ein. Die be-

sten Ergebnisse hatten wir bei den agitierten Depressionen und der reaktiven Verstimmung; die schlechtesten Ergebnisse bei den Patienten, bei denen eine hypochondrische Depression vorlag.

Weiterhin untersuchten wir die Wirkung von Thioridazin auf einzelne Symptome. So wurden Schlaf- und Appetitsstörungen durch Thioridazin gut gebessert. Weitere zufriedenstellende Ergebnisse hatten wir in der Beeinflussung von innerer Unruhe sowie von Hemmungen, Unlust und Insuffizienzgefühlen, Kleinheits- und Schuldwahn, paranoide Symptome, Zwangsvorstellungen und vor allem hypochondrische Beschwerden konnten nur in wenigen Fällen zum Verschwinden gebracht werden. In der Beseitigung von Angstzuständen hatten wir, im Gegensatz zu den angeführten Autoren, nicht die von ihnen angegebenen guten Erfolge zu verzeichnen. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich, daß nur relativ kleine Dosen Thioridazin unter den speziellen Bedingungen der ambulanten Praxis gegeben werden konnten. Somit ist Thioridazin bei endogenen Depressionen mit Unruhezuständen sowie bei reaktiven Verstimmungen in der Ambulanz eine gute Hilfe.

F. LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) W. Annbruster und W. Pulver :
Klinische Erfahrungen mit dem neuen Phenothiazinderivat
"Melleril"
(Therapeutische Umschau Nr. 5, XVI Jahrgang, Seite 161/1959)
- 2.) A. Bauer :
Klinische Erfahrungen mit Thioridazin (Melleril) anhand von
202 Fällen, zugleich ein Beitrag zur Problematik der Behandlung
endogener Depressionen (Erscheint demnächst im "Nervenarzt")
- 3.) F. Flügel, D. Bente, B. Molitoris :
Zur Stellung des Thioridazin in der Pharmakotherapie depressi-
ver Erkrankungen
(Med.exp. 2 Seite 153 - 157 / 1960).
- 4.) H. Gross und Mitarbeiter :
Thioridazin (Melleril) ein neues Neurolepticum für die kli-
nische und ambulante Psychiatrie
(Wiener Medizinische Wochenschrift Nr. 10, Seite 844/1960)
- 5.) Hippius und Kanig :
Neue Phenothiazin - Derivate für die psychiatrische Pharmako-
therapie
(Fortschr. Neurol. u. Psychiatr. Nr. 26, Seite 582/1958)
- 6.) G. Hofmann, Krypsin - Exner, K. :
Klinische Erfahrungen mit einem neuen Neurolepticum
(TP 21, Melleril)
(Wiener Medizinische Wochenschrift Nr. 11, Seite 897/1960)
- 7.) K. Mayer :
Klinische und pharmapsychologische Untersuchungen zur thera-
peutischen Wirkungsweise von Phenothiazinen
(Die Medizinische Nr. 15, Seite 733 - 736/1959)
- 8.) M. Taeschler, A. Cerletti :
Zur Pharmakologie von Thioridazin, Melleril
(Schweizerische Medizinische Wochenschrift Nr. 48
Seite 1216 - 1220 / 1958)

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom 12. Dezember 1960 bis zum 18. Juni 1962 an der Nervenlinik der Stadt und Universität Frankfurt/Main ausgeführt.

Für die Überlassung des Themas sowie für Rat und Hilfe während der Durchführung der Arbeit möchte ich Herrn Privatdozent Dr. med. Degkwitz, Oberarzt an der Nervenlinik der Stadt und Universität Frankfurt/Main, meinen ganz besonderen Dank aussprechen.

Peter Tamm

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die der Medizinischen Fakultät Frankfurt/
Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

"Über die ambulante Behandlung depressiver Kranker
mit Thioridazin "

in der Nervenlinik der Stadt und Universität Frankfurt/Main mit Unterstüt-
zung durch Herrn Privatdozent Dr. med. Degkwitz, Oberarzt an der Ner-
venklinik der Stadt und Universität Frankfurt/Main, ohne sonstige Hilfe
selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die
in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät
ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende
Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt/Main, den 25. 6. 1962

Peter 

Lebenslauf

Am 28. Dezember 1937 wurde ich als Sohn des Stadtoberinspektors Paul Trosse und seiner Ehefrau Irma geb. Naubert in Schkeuditz, Kreis Leipzig, geboren. Vom 1. September 1944 bis zum 3. Juli 1952 besuchte ich die Grundschule und anschließend die Leibnitz - Oberschule in Schkeuditz. Die Reifeprüfung legte ich am 23. Mai 1956 vor der Prüfungskommission der Leibnitz - Oberschule in Schkeuditz und die Ergänzungsreifeprüfung des SBZ - Lehrganges am 17. Oktober 1957 am Lessing - Gymnasium in Frankfurt/Main ab. Seit dem Wintersemester 1957/58 studierte ich an der Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt/Main, Medizin. Die ärztliche Prüfung bestand ich am 18. Juli 1963 vor dem Ausschuß für die ärztliche Prüfung in Frankfurt/Main.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten

Dr. Amelung, Dr. Artelt, Dr. Betke, Dr. Brehm, Dr. Czerny, Dr. de Rudder, Dr. Degkwitz, Dr. Felix, Dr. Fischer, Dr. Frey, Dr. Frick, Dr. Geißendörfer, Dr. Gerchow, Dr. Giersberg, Dr. Greven, Dr. Grüner, Dr. Güntz, Dr. Halbsguth, Dr. Heinz, Dr. Heller, Dr. Herrmann, Dr. Herzberg, Dr. Hirsch, Dr. Hoff, Dr. Holtz, Dr. Käser, Dr. Kramp, Dr. Landes, Dr. Lapp, Dr. Luff, Dr. Mittermaier, Dr. Ortmann, Dr. Radenbach, Dr. Rajewsky, Dr. Roßberg, Dr. Rotter, Dr. Royen, Dr. Sandritter, Dr. Schmith, Dr. Schümann, Dr. Schwenzer, Dr. Starck, Dr. Taubmann, Dr. Thiel, Dr. Ungeheuer, Dr. Weber, Dr. Weiße, Dr. Westermann, Dr. Wezler, Dr. Wieland, Dr. Zimmermann und Dr. Zutt.

Frankfurt/Main, den 10. 9. 1963

Dorfelder-Str. 3

Peter Trosse

